

УДК 616.36-003.826:616.12-005.4]-056.527--36.1-085.272.4+615.356:577.164.18

Хухліна О. С., Кузьмінська О. Б., Антонів А. А., Коцюбійчук З. Я., Мандрик О. Є.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ L-КАРНІТИНУ ТА МЕЛЬДОНІЮ ДИГІДРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ З ОЖИРІННЯМ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Мета дослідження: з'ясувати вплив L-карнітину та мельдонію дигідрату на перебіг неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та ішемічної хвороби серця, функціональний стан печінки, стан системи пероксидного окиснення ліпідів та оксидантно-протиоксидантного захисту, ліпідний спектр крові, ступінь інсулінорезистентності. *Матеріал і методи.* Обстежено 60 хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідними ожирінням I-II ступеня та ішемічну хворобу серця (стабільна стенокардія напруги I-II ФК) та 30 практично здорових осіб. Для визначення ефективності лікування було сформовано 3 групи пацієнтів. Контрольна група (20 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, базове лікування ішемічної хвороби серця, альфа-ліпоєву кислоту впродовж 30 днів. Друга група (20 осіб) додатково до основного лікування отримувала L-карнітин (Стеатель) упродовж 30 днів. Третя група (20 осіб) отримувала додатково L-карнітин (Стеатель) та мельдоній (Вазонат) упродовж 30 днів. В результаті дослідження було встановлено, що комплексна терапія із застосуванням L-карнітину та мельдонію є ефективною у лікуванні хворих з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ішемічною хворобою серця, сприяє покращенню клінічної симптоматики, знижує активність цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів, холестазу, сприяє усуненню атерогенної дисліпідемії, зниженню індексу атерогенності, спричиняє ліквідацію синдрому метаболічної інтоксикації шляхом зменшення інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів та відновлення антиоксидантного захисту, справляє мембраностабілізуючі ефекти.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, ожиріння, дисліпідемія, оксидативний стрес, інсулінорезистентність.

Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування», № державної реєстрації 0111U006303.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) в наш час визнана у всьому світі розповсюдженим хронічним захворюванням печінки, медичне та соціальне значення якої зумовлено високою частотою, ураженням осіб молодого і середнього віку, схильністю до прогресування та розвитком ускладнень як з боку печінки, так і серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1,2,3,6,8].

Дані останніх досліджень свідчать про те, що НАЖХП можна вважати незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань [2,3,6,7,8]. Проведені дослідження показали, що у пацієнтів у групах високого кардіоваскулярного ризику наявність стеатозу печінки посилює процеси атерогенезу і призводить до швидкого прогресування ССЗ [6,7]. Так, жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу виявляється у 90% пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом та дисліпідемією [2,5,6,8].

Враховуючи недостатню ефективність лікування неалкогольного стеатогепатиту, особливо за наявності ожиріння та ІХС [2,5,7], важливими є пошуки нових схем терапії, які б могли впливати на ряд патогенетичних ланок захворювання.

В останні роки була доведена висока ефективність у лікуванні НАЖХП L-карнітину, що відіграє ключову роль в окисненні жирних кислот та їх транспорті в мітохондрії, сприяє зниженню

вмісту в організмі холестеролу і уповільнює утворення атеросклеротичних бляшок, а також бере участь у синтезі лецитину в печінці, що також важливо для зменшення синтезу ендогенного холестеролу [9,10].

Одним із оптимальних напрямків корекції метаболічних порушень при НАСГ та ІХС може стати доповнення стандартної терапії препаратами мельдонію дигідрату, який знижує інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, коригує ендотеліальну дисфункцію, підвищує чутливість тканин до інсуліну і покращує метаболізм глюкози та ліпідів [2,4,5]. Ці сукупні механізми можуть бути важливими в контексті проблеми лікування НАСГ та ІХС.

Мета дослідження

З'ясувати вплив L-карнітину та мельдонію на перебіг НАСГ на тлі ожиріння та ІХС, функціональний стан печінки, стан системи пероксидного окиснення ліпідів та оксидантно-протиоксидантного захисту, ліпідний спектр крові, ступінь інсулінорезистентності.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 60 хворих на НАСГ із коморбідними ожирінням I-II ступеня та ІХС (стабільна стенокардія напруги I-II ФК) та 30 практично здорових осіб (ПЗО). Для визначення ефективності лікування було сформовано 3 групи пацієнтів, які були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, ступенем активності цитолітичного си-

ндрому. Контрольна група (1) (20 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, базове лікування ІХС (бісопролол 2,5 мг 1 р/д., розувастатин 10 мг 1 р/д., ацетилсаліцилову кислоту 75 мг 1 р/д., нітрати короткої дії при нападах стенокардії), альфа-ліпоєву кислоту 600 мг 1 р/д. упродовж 30 днів. Друга група (2) (20 осіб) додатково до основного лікування отримувала L-карнітин (Стеател) по 10 мл перорально 2 р/д упродовж 30 днів. Третя група (3) (20 осіб) отримувала додатково L-карнітин (Стеател) по 10 мл перорально 2 р/д та мельдоній (Вазонат) (по 250 мг 2 рази в день) упродовж 30 днів. Середній вік пацієнтів склав $56,6 \pm 2,74$ років.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного ґенезу, а також результатів ультрасонографічного дослідження (УСГ). Діагностику ІХС здійснювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016 р.).

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), вмістом в крові білірубину та його фракцій, тимоловою пробою, рівнем загального білка, альбумінів та глобулінів. Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення (ВРОЛ) вивчали за вмістом в крові малонового альдегіду (МА), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (К/СТ). Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) вивчали за вмістом в еритроцитах глутатіону відновленого (ГВ), каталази. Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), розрахунку індексу атерогенності (ІА) за співвідношенням вмісту загального ХС/ЛПВЩ. Стан вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через дві години після навантаження глюкозою, вмістом у крові інсуліну натще, вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), ступінь інсулінорезистентності (ІР) установлювали за величиною ІМТ та індексу НОМА-ІР. Аналіз клінічних проявів НАСГ, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану печінки, системи ПОЛ-АОЗ, ліпідного спектру крові, вуглеводного обміну, даних УСГ

проводили в динаміці через 10 та 30 днів лікування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних (t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера) та непараметричних методів (U-критерій Манна-Уїтні, T-критерій Уїлкоксона) варіаційної статистики. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Після диференційованого лікування з використанням L-карнітину та мельдонію у хворих на НАСГ з коморбідними ожирінням та ІХС виявлено позитивну порівняльну динаміку інтенсивності основних клінічних синдромів на 30-й день лікування: прояви диспепсичного синдрому зменшились у порівнянні з показником після лікування у хворих 1 групи відповідно у 2 групі – у 2,2 рази ($p < 0,05$), 3 групі – у 2,6 рази, абдомінального дискомфорту – у 1,6 та 2,0 рази ($p < 0,05$), гепатомегалії – 1,2 та 1,4 рази відповідно ($p < 0,05$), клінічні прояви холестазу – відповідно у 2,6 та 2,9 рази ($p < 0,05$). Вже на 10-й день лікування було зареєстровано вірогідне зниження вмісту загального білірубину в крові у хворих 2 та 3 груп: у 1,5 та 1,6 рази відповідно ($p < 0,05$) з більш істотним зниженням даного показника на 30-й день лікування – відповідно у 1,8 та 2,1 рази ($p < 0,05$). У той час, як у хворих 1 групи спостерігалася лише тенденція до його зниження на 10-й день лікування ($p > 0,05$) та зниженням у 1,4 рази на 30-й день ($p < 0,05$) (табл. 1)

Нами було встановлено зниження активності АЛТ на 10-й день лікування у хворих усіх груп: у 1 групі – у 1,3 рази ($p > 0,05$), у 2-й та 3-ій групах у 1,7 та 1,9 рази відповідно ($p < 0,05$) з вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$); більш істотна позитивна динаміка зниження активності даного показника спостерігалася на 30-й день лікування: у хворих 2 та 3 груп – у 2,7 та 3,5 рази відповідно ($p < 0,05$) з повною нормалізацією даного показника, проти 2,0 рази у пацієнтів 1 групи ($p < 0,05$). Подібна динаміка спостерігалася у всіх групах пацієнтів щодо зниження активності АСТ: на 10-й день лікування даний показник знизився у 1-ій групі – у 1,2 рази ($p > 0,05$), 2-ій – 1,6 рази та 3-ій – у 1,65 рази ($p < 0,05$), на 30-й день – у 1,9, 2,4 та 2,9 рази відповідно ($p < 0,05$). Отже, у пацієнтів з коморбідним перебігом НАСГ та ІХС максимальний вплив на усунення цитолітичного синдрому мало призначення L-карнітину та мельдонію.

Таблиця 1

Показники функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ІХС у динаміці лікування (M ± t)

Показник	ПЗО, n = 30	Група	До лікування	На 10-й день лікування	На 30-й день лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,90 ± 0,63	1	34,58 ± 1,33 *	30,92 ± 1,25*	24,40 ± 1,10 */**
		2	34,60 ± 1,28 *	23,10 ± 1,09 **/#	19,30 ± 0,75 **/#
		3	34,50 ± 1,31 *	21,20 ± 1,03 **/#	16,12 ± 0,69 **/#/****
АЛТ, од/л	21,30 ± 1,01	1	79,28 ± 8,05*	61,24 ± 3,45 *	40,20 ± 2,01 */**
		2	79,31 ± 7,96*	46,35 ± 3,11 **/#	29,37 ± 1,53 **/#
		3	79,30 ± 8,01 *	42,29 ± 2,84 **/#	22,83 ± 1,42 **/#/****
АСТ, од/л	20,37 ± 1,10	1	64,19 ± 7,18*	53,57 ± 3,08 *	35,10 ± 1,76 */**
		2	64,23 ± 7,22 *	40,84 ± 2,87 **/#	27,08 ± 1,33 **/#
		3	64,24 ± 7,15 *	39,00 ± 2,72 **/#	21,62 ± 1,19 **/#/****
ГГТП, од/л	30,72 ± 1,47	1	61,74 ± 5,79 *	57,6 ± 2,94 *	40,28 ± 2,10 */**
		2	61,68 ± 5,78*	44,83 ± 2,33 **/#	32,70 ± 1,42 **/#
		3	61,70 ± 5,81*	42,74 ± 2,18 **/#	30,96 ± 1,30 **/#
Тимолова проба, у.о.	2,37 ± 0,07	1	4,73 ± 0,15 *	4,19 ± 0,19*	3,15 ± 0,13*/**
		2	4,77 ± 0,13*	3,52 ± 0,10 **/#	2,60 ± 0,07 **/#
		3	4,75 ± 0,14*	3,39 ± 0,09 **/#	2,41 ± 0,06 **/#

Примітки: * різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p < 0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p < 0,05); # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 1 (p < 0,05); **** – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 2 (p < 0,05).

Про позитивний вплив L-карнітину та мельдонію на усунення синдрому внутрішньопечінкового холестаза свідчить зниження рівнів ГГТП. Так, у хворих 2 та 3 груп вже на 10-й день лікування відбулося вірогідне зниження рівня ГГТП, із його нормалізацією та зниженням на 30-й день у 1,9 та 2,0 рази відповідно (p < 0,05) проти 1,5 рази у хворих 1-ї групи (p < 0,05). Про вищий протизапальний ефект терапії L-карнітину та мельдонію проти призначення лише L-карнітину свідчать результати дослідження тимолової проби через 30 днів лікування: відповідно даний показник знизився у 1,8 рази у пацієнтів 2 групи та 2,0 рази у 3-ій групі (p < 0,05).

При комплексній терапії із застосуванням L-карнітину та мельдонію, у хворих на НАСГ з коморбідним ожирінням та ІХС було встановлено суттєве зниження інтенсивності ПОЛ (табл. 2), про що свідчить більш значне вірогідне зменшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих 2 та 3

групи вже на 10-й день лікування (p < 0,05) у порівнянні із аналогічними показниками у 1-ій групі. Так, вміст МА в еритроцитах хворих 2 та 3 групи після 10-денного лікування зменшився у порівнянні із показником до лікування у 1,34 та 1,44 рази (p < 0,05) проти 0,8 (p < 0,05) у 1 групі (табл. 2) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p < 0,05); більш істотне зниження даного показника відбулося на 30-й день лікування у 1,95 та 2,1 рази у 2-й та 3-ій групах відповідно (p < 0,05) проти 1,2 у 1-й групі (p < 0,05). Подібна динаміка спостерігалася щодо зниження вмісту МА в плазмі: на 30-й день лікування відбулося зниження вказаного показника у 1,6 та 1,7 рази у хворих 2 та 3 групи (p < 0,05) при зниженні у пацієнтів 1 групи у 1,5 рази (p < 0,05). Аналогічним чином змінювалися показники вмісту ІПЗ, ДК, КСТ у крові хворих на НАСГ та ІХС з нормалізацією даних показників до кінця лікування у пацієнтів, які отримували комплексну терапію із застосуванням L-карнітину та мельдонію.

Таблиця 2

Показники ПОЛ-АОЗ у хворих на НАСГ та ІХС у динаміці лікування (M ± t)

Показники	ПЗО (n = 30)	Групи	До лікування	На 10-й день лікування	На 30-й день лікування
ІПЗ, Е220/мл	2,54 ± 0,04	1	7,40 ± 0,10*	6,04 ± 0,09*/**	3,01 ± 0,06*/**
		2	7,42 ± 0,11*	5,77 ± 0,09**	2,76 ± 0,04**/#
		3	7,42 ± 0,11*	5,50 ± 0,07**/#	2,58 ± 0,04**/#/****
ДК, Е232/мл	1,50 ± 0,02	1	3,39 ± 0,06*	2,98 ± 0,04*/**	1,94 ± 0,03*/**
		2	3,40 ± 0,06*	2,73 ± 0,04**/#	1,65 ± 0,025**/#
		3	3,41 ± 0,05*	2,51 ± 0,03**/#/****	1,54 ± 0,02**/#/****
К/СТ, Е278/мл	0,80 ± 0,01	1	1,86 ± 0,05*	1,65 ± 0,03*/**	0,95 ± 0,015**/***
		2	1,87 ± 0,05*	1,53 ± 0,02**/#	0,89 ± 0,01**/#
		3	1,86 ± 0,04*	1,42 ± 0,03**/#/****	0,82 ± 0,01**/#/****
МА пл. кр, мкмоль/л	2,44 ± 0,04	1	4,24 ± 0,07*	3,84 ± 0,05*/**	2,89 ± 0,03*/**
		2	4,26 ± 0,07*	3,56 ± 0,04**/#	2,65 ± 0,04**/#
		3	4,25 ± 0,06*	3,37 ± 0,05**/#/****	2,49 ± 0,03**/#/****
МА ер., мкмоль/л	7,21 ± 0,10	1	14,64 ± 0,34*	13,47 ± 0,12*/**	9,18 ± 0,11*/**
		2	14,66 ± 0,32*	10,92 ± 0,15**/#	7,51 ± 0,10**/#
		3	14,65 ± 0,32*	10,09 ± 0,13 **/#/****	7,02 ± 0,10**/#/****
ГВ, мкмоль/л	0,94 ± 0,02	1	0,44 ± 0,02*	0,58 ± 0,003*/**	0,63 ± 0,005 */**
		2	0,44 ± 0,03*	0,66 ± 0,004**/#	0,83 ± 0,005**/#
		3	0,45 ± 0,03*	0,72 ± 0,004 **/#/****	0,912 ± 0,004 **/#/****

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p < 0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p < 0,05); # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 1 (p < 0,05); **** – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 2 (p < 0,05).

Вивчення впливу L-карнітину та мельдонію на стан системи АОЗ показало, що у хворих 2 та 3 групи наприкінці лікування спостерігалось більш значне вірогідне зростання вмісту ГВ у еритроцитах (в 1,8 та 2,0 рази ($p < 0,05$)) у порівнянні із хворими 1 групи (у 1,5 рази ($p < 0,05$)).

Таким чином, встановлено, що застосування L-карнітину окремо або у поєднанні з мельдонієм сприяє нормалізації вмісту продуктів пероксидації, реалізації антиоксидантного потенціалу, що має патогенетичне значення щодо відновлення показників метаболічного гомеостазу та є клінічно перспективним при лікуванні пацієнтів з НАСГ з коморбідним ожирінням та ІХС.

Аналізуючи показники ліпідного спектру крові у динаміці лікування (табл. 3) встановлено, що у всіх групах мали місце позитивні зміни досліджуваних показників. У пацієнтів 1 групи призна-

чення базової терапії із застосуванням розувастатину у дозі 10 мг/добу з α -ліпоевою кислотою сприяло поліпшенню показників ліпідного спектру крові. Слід зазначити, що більш статистично значима тенденція зниження вмісту в крові основних проатерогенних ліпопротеїнів ($p < 0,05$) спостерігалася на 30-й день лікування. Так, вміст загального ХС на 30-й день лікування у 1 групі знизився у 1,23 рази ($p < 0,05$), 2 та 3 групах – у 1,4 та 1,5 рази ($p < 0,05$) (табл. 3). На 30-й день лікування у пацієнтів 1 групи рівень ТГ в крові знизився у 1,35 рази ($p < 0,05$), ЛПНЩ – у 1,3 рази ($p < 0,05$). При цьому у хворих 2 та 3 групи спостерігалось вірогідне зниження вмісту в крові на 30-й день лікування ЛПНЩ у 1,6 та 1,7 рази відповідно ($p < 0,05$) та вмісту ТГ – відповідно у 1,5 та 1,7 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники ліпідного спектру крові та вуглеводного обміну в хворих на НАСГ та ІХС у динаміці лікування (M \pm t)

Показники	ПЗО, n = 30	Групи	До лікування	На 10-й день лікування	На 30-й день лікування
Заг. ХС, ммоль/л	4,46 \pm 0,10	1	7,29 \pm 0,33*	6,74 \pm 0,25*	5,93 \pm 0,15 **
		2	7,31 \pm 0,31 *	6,53 \pm 0,20 *	5,32 \pm 0,15 **/#
		3	7,30 \pm 0,31 *	6,41 \pm 0,21 *	5,01 \pm 0,12 **/#
ТГ, ммоль/л	1,35 \pm 0,04	1	3,17 \pm 0,08 *	2,89 \pm 0,09 *	2,33 \pm 0,06 */**
		2	3,18 \pm 0,07 *	2,67 \pm 0,06 **	2,07 \pm 0,04 */**/#
		3	3,17 \pm 0,07 *	2,60 \pm 0,05 **/#	1,88 \pm 0,04 **/#/***
ЛПНЩ, ммоль/л	2,41 \pm 0,02	1	4,86 \pm 0,09 *	4,52 \pm 0,08 *	3,66 \pm 0,06 */**
		2	4,90 \pm 0,11 *	4,43 \pm 0,07 **	3,07 \pm 0,03 **/#
		3	4,92 \pm 0,12 *	4,30 \pm 0,06 **	2,96 \pm 0,02 **/#/***
ЛПВЩ, ммоль/л	1,36 \pm 0,05	1	0,72 \pm 0,02 *	0,75 \pm 0,01 *	0,86 \pm 0,01 */**
		2	0,73 \pm 0,03 *	0,79 \pm 0,02 **	1,11 \pm 0,03 **/#
		3	0,73 \pm 0,02 *	0,80 \pm 0,02 **	1,23 \pm 0,03 **/#/***
Глюкоза натще, ммоль/л	4,49 \pm 0,12	1	5,87 \pm 0,13 *	5,67 \pm 0,10 *	5,26 \pm 0,07 */**
		2	5,88 \pm 0,11 *	5,42 \pm 0,10**	5,14 \pm 0,07 **
		3	5,88 \pm 0,12 *	5,35 \pm 0,09 **	5,03 \pm 0,04 **/#
Глюкоза ч-з 2 год.	6,90 \pm 0,37	1	9,91 \pm 0,34*	8,87 \pm 0,32*	8,04 \pm 0,22*/**
		2	9,95 \pm 0,35*	8,56 \pm 0,29*/**	7,56 \pm 0,19**
		3	9,94 \pm 0,34*	8,45 \pm 0,27*/**	7,31 \pm 0,14**/#
Інсулін, мкОД/мл	9,40 \pm 2,04	1	21,62 \pm 2,19 *	21,30 \pm 2,14*	16,84 \pm 1,42 *
		2	21,61 \pm 2,17 *	19,76 \pm 2,11*	12,90 \pm 1,34 **
		3	21,63 \pm 2,19 *	19,21 \pm 2,10*	11,31 \pm 1,33 **/#
НОМА IR	1,84 \pm 0,21	1	5,62 \pm 1,03*	5,32 \pm 0,98*	3,92 \pm 0,28*
		2	5,64 \pm 1,04*	4,72 \pm 0,80*	2,91 \pm 0,21**/#
		3	5,65 \pm 1,03*	4,55 \pm 0,76*	2,41 \pm 0,20**/#

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);

– різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 1 групи ($p < 0,05$);

*** – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 2 групи ($p < 0,05$).

На 30-й день лікування спостерігалось зростання вмісту ЛПВЩ – основної фракції протиатерогенних ліпопротеїнів: у хворих 1 групи даний показник зріс у 1,2 рази ($p < 0,05$), у 2 та 3 групах - у 1,5 та 1,7 рази відповідно ($p < 0,05$), досягнувши нормативних показників у 3 групі.

Таким чином, можна стверджувати про ліпідкоригувальну дію L-карнітину та мельдонію, оскільки їх призначення у комбінації з розувастатином призвело до оптимізації ліпідного спектру на 30-й день лікування, що може посилити гіполіпідемічний ефект статинів навіть за відсутності НАСГ і знизити ризик розвитку гострих коронар-

них подій. Крім того, застосування комплексу засобів L-карнітину та мельдонію разом з розувастатином дає можливість знизити дозу останнього до 10 мг/добу, що є важливим для лікування пацієнтів з НАСГ, враховуючи можливу гепатотоксичну дію статинів.

Позитивна динаміка вищої інтенсивності спостерігалася також у хворих 2 та 3 груп щодо корекції глікемічного профілю крові та показників ІР (табл. 3). У хворих 1 групи на 30-й день лікування рівень глікемії натще знизився на 9,7 % ($p < 0,05$), у той час як у хворих 2 та 3 груп спостерігалось більш істотне зниження вмісту глюкози

в крові – на 11,6 % та 12,8 % ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці з 1 групою ($p < 0,05$). Згідно отриманих даних, вміст глюкози через 2 год після навантаження глюкозою у хворих 1 групи на 10-й день лікування знизився у 1,1 рази ($p > 0,05$), на 30-й – у 1,2 рази ($p < 0,05$), у хворих 2 та 3 груп відповідно на 10-й день лікування у 1,16 та 1,18 рази ($p < 0,05$), на 30-й день – у 1,3 та 1,36 рази ($p < 0,05$). Вміст у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 30-й день лікування вірогідно знизився лише в 2 та 3 групах порівняння ($p < 0,05$), проте так і не досяг нормативного значення, а у 1 групі показник лише мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Вміст у крові інсуліну натще після 30-денного лікування вірогідно знизився в усіх групах спостереження: у 1 групі – у 1,3 рази, у 2 та 3 групах – у 1,7 та 1,9 рази відповідно ($p < 0,05$). Підтвердженням більш ефективного впливу на вуглеводний обмін комплексної терапії з додаванням L-карнітину та мельдонію свідчить динаміка показників індексу IP – НОМА IR (табл. 3): із вірогідним зниженням на 30-й день лікування у хворих 2 групи у 1,94 рази, хворих групи 3 – у 2,3 рази ($p < 0,05$), проти 1,4 у хворих 1 групи ($p > 0,05$).

Таким чином, 30-денна терапія із застосуванням комплексу засобів L-карнітину та мельдонію чинить позитивний вплив на показники вуглеводного обміну, знижує синдром інсулінорезистентності. Однак, наприкінці лікування не відбулося повної нормалізації досліджуваних показників, що, очевидно, пояснюється недостатньою тривалістю (в даному випадку 30 днів) проведеної терапії і вимагає застосування більш тривалого курсу лікування (близько 3-х місяців) для досягнення стійкої компенсації вуглеводного обміну при порушеній толерантності до вуглеводів, ре-сенситизації інсулінових рецепторів та усунення синдрому IP.

Висновки

Комплексна терапія із застосуванням L-карнітину та мельдонію є ефективною у лікуванні хворих з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ІХС, сприяє покращенню клінічної

симптоматики, знижує активність цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів, холестазу, сприяє усуненню атерогенної дисліпідемії, зниженню індексу атерогенності, спричиняє ліквідацію синдрому метаболічної інтоксикації шляхом зменшення інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів та відновлення антиоксидантного захисту, справляє мембраностабілізуювальні ефекти.

Перспективою подальших наукових досліджень у цьому напрямку є розробка методу ранньої діагностики фіброзування печінки за біохімічними маркерами фіброзоутворення при неалкогольному стеатогепатиті та ІХС.

References

1. Babak OYa, Kolesnikova EV, Sytnik KA. Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabolevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease?]. *Suchasna gastroenterol.* 2016; 3(71): 103-9. (Russian).
2. Khukhliina OS, Drozd Vlu. Optymizatsiia likuvannya nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnia ta ishemichnu khvorobu sertsia. [Optimization of treatment of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients and coronary heart disease]. *Liky Ukrainy.* 2016; 9(205): 46-52. (Ukrainian).
3. Khukhliina OS, Mandryk Ole. Nealkoholnyi steatohepatyt ta hipertonična khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhody do likuvannya: Monohraffia [Non-alcoholic steatohepatitis and hypertension: features of the comorbid course, optimized approaches to treatment: Monograph] Chernivtsi; 2014. 204 p. (Ukrainian).
4. Pankiv VI. Izuchenie effektivnosti preparata Vazonat v kompleksnom lechenii bolnykh saharным diabetom 2-go tipa [The study of the effectiveness of Vasonate in the complex treatment of patients with diabetes of 2nd type]. *Mizhnar. endokrynol. Zhurnal.* 2016; 4(76): 80-4. (Ukrainian).
5. Samorodskaya IV. Meldoni: obzor rezultatov issledovaniy. [Meldonium: review of research results]. *RMZh.* 2013; 36:1818. (Russian).
6. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167: 1109-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.085>
7. Colak Y, Senates E, Yesil A. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine.* 2013; 43(1): 103-7. doi: 10.1007/s12020-012-9712-1.
8. Kowdley K. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 10(30): 184-6.
9. Sakai Y, Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, Iwata Y, Hasegawa K et al. Effect of L-Carnitine in Patients With Liver Cirrhosis on Energy Metabolism Using Indirect Calorimetry: A Pilot Stud. *J Clin Med Res.* 2016 Dec; 8(12): 863-9.
10. Somi MH, Fatahi E, Panahi J, Havasian MR, Judaki A. Data from a randomized and controlled trial of L-carnitine prescription for the treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Bioinformation.* 2014 Sep 30; 10(9): 575-9. doi: 10.6026/97320630010575.

Реферат

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ L-КАРНИТИНА И МЕЛЬДОНИЯ ДИГИДРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ОЖИРЕНИЕМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Хухлина О. С., Кузминская О. Б., Антонив А. А., Коцюбийчук З. Я., Мандрик О.Е.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, ожирение, дислипидемия, оксидативный стресс, инсулинорезистентность.

Цель исследования: выяснить влияние L-карнитина и мельдония на течение неалкогольного стеатогепатита на фоне ожирения и ишемической болезни сердца, функциональное состояние печени, состояние системы перекисного окисления липидов и оксидантно-протооксидантной защиты, липидный спектр крови, степень инсулинорезистентности. Материал и методы. Обследовано 60 больных неалкогольным стеатогепатитом с коморбидными ожирением I-II степени и ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения I-II ФК) и 30 практически здоровых лиц. Для определения эффективности лечения было сформировано 3 группы пациентов. Контрольная группа (1) (20 человек) получала гипокалорийную диету, базовое лечение ишемической болезни сердца, альфа-

липовую кислоту в течение 30 дней. Вторая группа (2) (20 человек) дополнительно к основному лечению получала L-карнитин (Стеатель) в течение 30 дней. Третья группа (3) (20 человек) получала дополнительно L-карнитин (Стеатель) и мельдоний (Вазонат) в течение 30 дней. В результате исследования было установлено, что комплексная терапия с применением L-карнитина и мельдония является эффективной в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца, способствует улучшению клинической симптоматики, снижает активность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов, холестаза, способствует устранению атерогенной дислипидемии, снижению индекса атерогенности, вызывает ликвидацию синдрома метаболической интоксикации путем уменьшения интенсивности процессов перекисного окисления липидов и восстановления антоксидантной защиты, производит мембраностабилизирующие эффекты.

Summary

THE EFFICIENCY OF L-CARNITINE AND MELDONIUM DIHYDRATE IN THE THERAPY OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND COMORBID OBESITY AND CORONARY HEART DISEASE

Khukhlina O. S., Kuzminska O. B., Antoniv A. A., Kotsiubiichuk Z.Ya., Mandryk O.Ye.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, coronary heart disease, obesity, dyslipidemia, oxidative stress, insulin resistance.

The aim of the study was to investigate the influence of L-carnitine and meldonium on the course of NASH with comorbid obesity and coronary heart disease (CHD), functional state of the liver, the state of the lipid peroxidation system and antioxidant protection, lipid profile of the blood, degree of insulin resistance. Materials and methods. The study involved 60 patients with NASH and comorbid obesity of I-II degree and CHD (stable angina pectoris of I-II FC) and 30 healthy individuals (PHP). To assess the efficacy of the therapy, 3 groups of patients were randomized according to age, sex, degree of obesity, and degree of the cytolytic syndrome markedness. The control group (I) (n=20) received hypocaloric diet, baseline treatment of CHD, alpha-lipoic acid for 30 days. The second group (II) (n=20), in addition to the standard therapy, received L-carnitine for 30 days. The third group (III) (n=20e) received additional L-carnitine and meldonium for 30 days. The average age of patients was 56.6 ± 2.74 years. The statistical processing of the results obtained was carried out by using parametric (t-criterion Student, Fisher's F-criterion) and non-parametric methods (Mann-Whitney U-criterion, Wilcoxon T-criterion) of variation statistics. The study has found out that the therapy with L-carnitine and meldonium is effective for patients with NASH with comorbid CHD; it reduces clinical symptom presentation, reduces the intensity of cytolytic and mesenchymal-inflammatory syndromes, cholestasis, eliminates atherogenic dyslipidemia, reduces the index of atherogenicity, decreases the metabolic intoxication syndrome by reducing the intensity of lipid peroxidation processes and restoring antioxidant protection, as well as has marked membranoprotective effects.